

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
17. Januar 2002 (17.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/03969 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 9/70, 47/02
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/08070
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
12. Juli 2001 (12.07.2001)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
100 33 853.4 12. Juli 2000 (12.07.2000) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **HEXAL AG** [DE/DE]; Industriestrasse 25, 83607  
Holzkirchen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KLOKKERS,  
Karin** [DE/DE]; Tiefenweg 28, 83661 Lengries (DE).  
**KRAMER, Kai-Thomas** [DE/DE]; Industriestrasse  
25, 83607 Holzkirchen (DE). **WILHELM, ~~Thomas~~**  
[DE/DE]; Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen (DE).
- (74) Anwälte: **BOETERS, Hans** usw.; Boeters & Bauer, Bere-  
iteranger 15, 81541 München (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,  
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,  
ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:  
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM FOR HIGHLY DISPERSED SILICON DIOXIDE

(54) Bezeichnung: TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM MIT HOCHDISPERSEM SILIZIUMDIOXID

(57) Abstract: The invention relates to a transdermal therapeutic system comprising a surface layer which is impervious with respect to an active ingredient; a self-adherent matrix layer or a plurality of matrix layers, wherein the exposed matrix layer is, at least self-adherent when the system is applied. Said system also comprises a pull-off protective coating, whereby the matrix layer(s) contains(s) one or more active ingredients and/or one or more biologically active substances and highly dispersed silicon dioxide. Said system contains silicon dioxide in order to increase skin permeation.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System mit einer wirkstoffundurchlässigen Deckschicht, mit einer selbstklebenden Matrixschicht oder mit mehreren Matrixschichten, von denen mindestens die bei Applikation des Systems freiliegende Matrixschicht selbstklebend ist, und mit einer abziehbaren Schutzschicht, wobei die Matrixschicht(en) einen oder mehrere Wirkstoffe und/oder einen oder mehrere biologisch aktive Stoffe und hochdisperses Siliziumdioxid enthält (enthalten), wobei das System Siliziumdioxid zur Erhöhung der Hautpermeation enthält.

WO 02/03969 A2

## Transdermales therapeutisches System mit hochdispersem Siliziumdioxid

Die Erfindung betrifft hochdisperses Siliziumdioxid als penetrationsfördernde Substanz in wirkstoffhaltigen transdermalen therapeutischen Systemen.

Die transdermale Applikation bietet für eine Vielzahl von pharmazeutischen

5 ~~Wirkstoffen oder anderen biologisch aktiven Stoffen eine Reihe von Vorteilen~~

die Haut ist unbegrenzt zugänglich,

es erfolgt kein Milieuwechsel wie bei der peroralen Applikation,

die Handhabung ist einfach und bequem,

10 es genügt normalerweise eine einmalige Gabe statt mehrfacher täglicher Gaben,

die Patienten-Compliance ist wesentlich besser,

es ist eine kontinuierliche Langzeittherapie möglich,

die Freisetzung des Wirkstoffes erfolgt annähernd gemäß einer Kinetik 0-ter Ordnung,

eine Therapie kann schneller unterbrochen werden,

15 es wird ein konstanter Plasmaspiegel über längere Zeit sichergestellt,

ein anfangs zu hoher Plasmaspiegel, wie bei intravenöser Applikation wird vermieden

und es bedarf teilweise einer niedrigeren Dosierung als bei der oralen Gabe durch

Umgehung der 1. Passage, wodurch eine geringere Nebenwirkungsrate auftritt,

die Gefahr von Über- oder Unterdosierung ist geringer,

es wird eine kontrollierte Abgabe von Wirkstoffen insbesondere mit niedrigem therapeutischen Index sichergestellt.

In vielen Fällen besitzen Wirkstoffe, die trotz ihrer niedrigen Dosierung und ihrer hohen  
5 Wirkpotenz ideale Kandidaten sind, eine derart geringe Hautpermeation, daß mit einfachen transdermalen therapeutischen Systemen eine Erzielung von therapeutischen Plasmaspiegeln nicht möglich ist. Für all diese Wirkstoffe ist es notwendig, dem System sogenannte Permeationsförderer zuzusetzen, um die Aufnahme in den systemischen Kreislauf zu erhöhen.

10

Penetrationsfördernde Substanzen müssen neben ihrer spezifischen Aufgabe folgende ideale Eigenschaften besitzen:

Sie müssen auch bei längerem Verbleib auf der Haut sowohl unter okklusiven als auch  
15 unter nicht-okklusiven Bedingungen hautverträglich sein, dürfen kein allergenisierendes Potential besitzen und müssen wirkstoffkompatibel sein.

Die aus der Literatur bekannten Enhancer lassen sich verschiedenen chemischen Klassen zuordnen:

20 1. Primäre und sekundäre Alkohole

1.1 Kurzkettige primäre Alkohole C<sub>2</sub> bis C<sub>8</sub>

1.2 Langkettige primäre Alkohole C<sub>4</sub> bis C<sub>16</sub>

1.3 Sekundäre Alkohole C<sub>3</sub> bis C<sub>20</sub>

2. Tenside

25 2.1 Anionische Tenside wie z.B. Na-Dodecylsulfat

2.2. Kationische Tenside (z.B. Cetylpyridiniumchlorid) bzw. Amine

3. Gesättigte und ungesättigte Fettsäuren

4. Azone und Derivate (1-Alkylazacycloheptan-2-on, 1-Alkylazacycloalkanon)

5. Amide wie N,N-Diethyl-3-methylbenzamid (DEET), N,N-Diethyl-m-toluamide

30 6. Alkyl-N,N-dialkylaminoacetat

- 7. Macrocyclische Ketone und Lactone
- 8. Pyrrolidone
- 9. Ester wie Etylacetat, Isopropylmyristat, Glycerinmonolaurat, Diethylsebacat, Propylenglykolester gesättigter Fettsäuren
- 5 10. Terpene wie Limonen, Menthol, Cineol
- 11. Phospholipide
- 12. Organische Säuren wie Citronensäure, Salicylsäure, etc.

Die Vielzahl unterschiedlicher Stoffe verschiedenster chemischer Struktur mit  
10 bekannter penetrationsfördernder Wirkung läßt einen einzigen Wirkungsmechanismus als unwahrscheinlich erscheinen. So werden dann auch verschiedene Mechanismen bzw. Kombinationen von Mechanismen diskutiert.

- 1. Lösemitteleffekte bezogen auf Wirkstoff und Hautlipide
- 2. Effekte auf die dreidimensionale Lipidstruktur der Membran
- 15 3. Effekte auf das Keratin und die Proteinstruktur der Haut

Bei der ~~Vielzahl von Wechselwirkungen~~ innerhalb der Haut und der unterschiedlichen chemischen Natur der Wirkstoffe lassen sich die penetrationsfördernden Eigenschaften all dieser Enhancer bezüglich eines Wirkstoffes nur schwer voraus sagen.

20

Erfahrungsgemäß gilt, daß äußerst selten eine penetrationsfördernde Substanz bzw. ein bestimmtes Gemisch für mehrere Wirkstoffe oder Wirkstoffgruppen die geforderten Eigenschaften erfüllt.

- 25 Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung von einer penetrationsfördernden Substanz, die hautverträglich und wirkstoffkompatibel ist, sowie kein Allergenisierungspotential besitzt. Darüber hinaus sollte sie leicht zugänglich und wirtschaftlich sein und gleichzeitig eine penetrationsfördernde Wirkung auf mehr als auf einen Wirkstoff besitzen.

30

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß hochdisperses Siliziumdioxid die Eigenschaft aufweist, die Penetration von Wirkstoffen und / oder anderen biologisch aktiven Substanzen durch die Haut wesentlich zu erhöhen.

- 5 Hochdisperses Siliziumdioxid, auch bekannt unter dem Namen Aerosil<sup>®</sup> von der Firma Degussa-Hüls, wird üblicherweise zur Verdickung, Thixotropierung und Verstärkung verwendet. Aerosil bewirkt bei allen Elastomeren eine beträchtliche Verbesserung der mechanischen Eigenschaften, wie der Zug-, der Weiterreiß- oder Einreißfestigkeit. In feststoffhaltigen Flüssigkeiten, z.B. pigmentierten Lackfarben, verhindert oder ver-  
10 zögert Aerosil eine Sedimentation. Die Agglomeration und das Zusammenbacken der Feststoffteilchen von pulverförmigen Substanzen wird durch Aerosil als Fließhilfsmittel verhindert, so daß die Verpackung, Lagerung und Handhabung auch bei hoher Luftfeuchtigkeit und Druckbeanspruchung gewährleistet ist.
- FR 5381 beschreibt Aerosil als Verdickungsmittel für topisch zu applizierende Salben.
- 15 DE 3416248 beschreibt den Zusatz von kolloidalen Siliziumdioxid in eine Pflastermatrix zur Viskositätserhöhung. FR 2547502 beschreibt eine Matrix für transdermale therapeutische Systeme, in der kolloidales Siliziumdioxid als thixotropes Agens zugesetzt wird.
- JP 2512565 B2 (Database Chemical Abstracts, AN 115:263477),  
20 JP 2503095 B2 (Database Chemical Abstracts, AN 116:262553),  
JP 06065066 (Database Chemical Abstracts, AN 121:42787) und  
JP 04368323 (Database Chemical Abstracts, AN 118:175811) beschreiben Pflaster, bei denen Aerosil als Füllstoff eingesetzt wird.
- JP 09169636 (Database Chemical Abstracts, AN 127:86139) beschreibt Siliziumdioxid  
25 in einem Pflaster zur Verringerung der Hautirritation.

Transdermale therapeutische Systeme sind ferner folgenden Dokumenten zu entnehmen: DE 198 27 732, DE 44 05 898, DE 43 09 830, DE 42 30 588, WO 92/20 339; WO 91/05 529, US 5 939 090 und US 5 676 968. Dieser Stand der Technik gibt  
30 jedoch keine Anregung, mit Siliziumdioxid die Hautpermeation einzustellen.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch hochdisperses Siliziumdioxid gelöst, das als penetrationsfördernde Substanz in wirkstoffhaltigen oder in andere biologisch aktive Stoffe enthaltenden transdermalen therapeutischen Systemen wirkt.

5

Als hochdisperses Siliziumdioxid kann erfindungsgemäß Aerosil<sup>®</sup>90, Aerosil<sup>®</sup>130, Aerosil<sup>®</sup>150, Aerosil<sup>®</sup>200, Aerosil<sup>®</sup>300, Aerosil<sup>®</sup>380, Aerosil<sup>®</sup>OX50, Aerosil<sup>®</sup>TT600, Aerosil<sup>®</sup>MOX80, Aerosil<sup>®</sup>COK84, Aerosil<sup>®</sup>R202, Aerosil<sup>®</sup>R805, Aerosil<sup>®</sup>R812,

10 Aerosil<sup>®</sup>812S, Aerosil<sup>®</sup>R972 und/ oder Aerosil<sup>®</sup>R974 oder jedes andere hochdisperse Siliziumdioxid, insbesondere Aerosil<sup>®</sup>200 und/ oder Aerosil<sup>®</sup>R972, verwendet werden.

Das transdermale therapeutische System, das den erfindungsgemäßen Permeationsförderer Siliziumdioxid enthält, stellt ein Pflaster dar. Bei diesem Pflaster  
 15 kann es sich um ein Matrix- oder Membransystem handeln, welches eine undurchlässige Deckschicht und eine abziehbare ~~Schutzschicht aufweist. Bei einem Membransystem~~ liegt das Reservoir bzw. die Reservoirschicht zwischen der Deckschicht und der Membran.

20

Als undurchlässige Deckschicht kommen Folien aus Acetal, Acrylat, Acrylonitril-Butadien-Styrol, Acrylonitril (Methyl Methacrylat) Copolymer, Acrylonitril Copolymer, Ethylen Ethyl Acrylat, Ethylen Methyl Acrylat, Ethylen Vinyl Acetat, Ethylen Vinyl Acetat Copolymer, Ethylen Vinylalkohol Polymer, Ionomere, Nylon  
 25 (Polyamid), Nylon (Polyamid) Copolymer, Polybutylen, Polycarbonat, Polyester, Polyethylenterephthalat, thermoplastisches Polyester Copolymer, Polyethylen Copolymer (high density), Polyethylen (high-molecular-weight, high-density), Polyethylen (intermediate-molecular-weight, high-density), Polyethylen(linear low density), Polyethylen (low density), Polyethylen (medium density), Polyethylenoxid,  
 30 Polyimid, Polypropylen, Polypropylen (coated), Polypropylen (oriented), Polystyrol,

Polyurethan, Polyvinylacetat, Polyvinylchlorid, Polyvinylidenchlorid und/ oder Styrol-Acrylonitril in Frage, die bei Bedarf metallisiert oder pigmentiert werden können.

Für die abziehbare Schutzschicht kommen Polyester, Polyethylen, Polypropylen, Polysiloxan, Polyacrylat, Ethylenvinylacetat, Polyurethan, Polyisobuten oder Papier,  
5 meistens mit Silikon- und /oder Polyethylen beschichtet, oder ein Gemisch aus diesen in Betracht.

Ein Matrixpflaster besteht aus einer für den Wirkstoff undurchlässigen Deckschicht, aus  
10 einer oder mehreren den Wirkstoff enthaltenden, selbstklebenden Matrixschicht(en) oder einer oder mehreren Matrixschicht(en), die mit einem Haftkleber beschichtet sind und einer abziehbaren Schutzschicht.

Für die Matrix werden die medizinisch üblichen Matrixbildner wie Polyacrylat, Silikon, Polyisobutylen, Kautschuk, kautschukähnliche synthetische Homo-, Co- oder  
15 Blockpolymere, Butylkautschuk, Styrol/ Isopren- Copolymerisat, Polyurethane, Copolymere des Ethylens, Polysiloxane, Styrol/ Butadien- Copolymerisat oder ein Gemisch aus diesen, wie sie im Stand der Technik vorgesehen werden, verwendet. Als Kleber kann Polydimethylsiloxan, Polyacrylate, Polyisobutylen, Polyacrylat mit C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> Alkylalkoholestern, amminrestistentes Silikon in Ethylacetat oder n-Heptan,  
20 Polyisobutylen/ Mineralöl oder ein Gemisch aus diesen verwendet werden.

Eine weitere erfindungsgemäße Ausführungsform stellt ein Membransystem dar. Dieses besteht aus einer für den Wirkstoff undurchlässigen Deckschicht, einem wirkstoffhaltigen Reservoir oder einer Reservoirschicht, einer semipermeablen Membran,  
25 einer Haftklebeschicht und einer abziehbaren Schutzschicht.

Die Matrix (die Matrices) oder das Reservoir enthält den oder die Wirkstoff(e) und gegebenenfalls Stabilisatoren, Emulgatoren, Verdickungsmittel, Permeationsförderer und/ oder übliche Matrix-, Membransystem- bzw. Reservoirpflaster- Hilfsmittel. Als  
30 Gelbildner können bei Bedarf Cellulosederivate, wie z.B. Methylcellulose, Hydro-

xypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose oder Carboxymethylcellulose, und/ oder Carboxyvinylpolymer, Polyacrylate, Natrium- Plyoxilat oder ein Gemisch aus diesen verwendet werden.

Die Membran, die üblicherweise aus inerten Polymeren, insbesondere auf Basis von  
5 Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylacetat, Polyamid, Ethylen- Vinylacetat- Copoly-  
meren und/ oder Silikon, besteht, kann je nach Porengröße eine die Wirkstofffreisetzung  
kontrollierende Wirkung haben.

Für die Haftklebeschicht kann man ein druckempfindliches Klebemittel beispielsweise  
10 auf Polyurethanbasis, Polyisobutylenbasis, Polyvinyletherbasis, Siliconbasis,  
Polyacrylatbasis oder ein Gemisch aus diesen wählen.

Bei dem Klebemittel auf Silikonbasis kann es sich um Silikonkleber handeln, welche auf  
zwei Hauptbestandteilen basieren: Ein Polymer oder Klebstoff, insbesondere Poly-  
15 siloxan, und ein die Klebrigkeit erhöhendes Harz. Der Polysiloxankleber ist gewöhnlich  
mit einem Vernetzer für den Kleber, typischerweise mit einem hochmolekularen  
Polydiorganosiloxan, und mit dem Harz zubereitet, um über ein angemessenes  
organisches Lösungsmittel eine dreidimensionale Silikatstruktur zu ergeben. Die  
Zumischung des Harzes zu Polymer ist der wichtigste Faktor, um die physikalischen  
20 Eigenschaften der polysiloxanen Kleber zu ändern; vgl. beispielsweise Sobieski, et al.,  
„Silicone Pressure Sensitive Adhesives“, Handbook of Pressure Sensitive Adhesive  
Technology, 2<sup>nd</sup> ed., pp. 508-517 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New sive  
Technology, 2<sup>nd</sup> ed., pp. 508-517 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York  
(1989).

25

Ein weiteres Beispiel für ein druckempfindliches Klebemittel auf Silikonbasis ist  
trimethyliertes Siliciumdioxid, das mit Polydimethylsiloxan mit endständigen  
Trimethylsiloxy- Gruppen behandelt worden ist.



Bei den Klebemitteln auf Polyacrylatbasis kann es sich um ein beliebiges Homopolymer, Copolymer oder Terpolymer, bestehend aus verschiedenen Acrylsäurederivaten handeln.

- 5 So können die Polyacrylate Polymere eines oder mehrerer Monomere von Acrylsäuren und anderen copolymerisierbaren Monomeren sein. Außerdem können die Acrylatpolymere Copolymere von Alkylacrylaten und/ oder -methacrylaten und/ oder copolymerisierbaren sekundären Monomeren oder Monomeren mit funktionellen Gruppen umfassen. Verändert man den Betrag jeder Sorte, die als Monomer hinzu-
- 10 gefügt ist, können die kohäsiven Eigenschaften der daraus resultierenden Acrylatpolymere verändert werden. Im allgemeinen besteht das Acrylatpolymer aus mindestens 50 Gew.-% eines Acrylat-, Methacrylat-, Alkylacrylat- oder Alkylmethacrylat-Monomers, 0 bis 20 % eines funktionellen Monomers, copolymerisierbar mit Acrylat, und 0 bis 50 % eines anderen Monomeren.

15

- Im folgenden sind verschiedene Acrylatmonomere, wie z.B. Acrylsäure, Methacrylsäure, Butylacrylat, Butylmethacrylat, Hexylacrylat, Hexylmethacrylat, Isooctylacrylat, Isooctylmethacrylat, Glycidylmethacrylat, 2-Hydroxyethylacrylat, Methylacrylat, Methylmethacrylat, 2-Ethylhexylacrylat, 2-Ethylhexylmethacrylat, Decylacrylat,
- 20 Decylmethacrylat, Dodecylacrylat, Dodecylmethacrylat, Tridecylacrylat und Tridecylmethacrylat, aufgeführt, die alleine oder in Mischung polymerisiert werden können.

- Zusätzlich können funktionelle Monomere, die mit den oben genannten Acrylaten
- 25 copolymerisierbar sind, wie beispielsweise Acrylsäure, Methacrylsäure, Maleinsäure, Maleinanhydrid, Hydroxyethylacrylat, Hydroxypropylacrylat, Acrylamid, Dimethylacrylamid, Acrylnitril, Dimethylaminoethylacrylat, Dimethylaminoethylmethacrylat, tert.-Butylaminoethylacrylat, tert.-Butylaminoethylmethacrylat, Methoxyethylacrylat, Vinylacetat und Methoxyethylmethacrylat, zur Copolymerisierung eingesetzt werden.

30

Weiter Einzelheiten und Beispiele für druckempfindliche Acrylate, welche für die Erfindung geeignet sind, sind in Satas Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology „Acrylic Adhesives“, 2<sup>nd</sup> ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989) beschrieben.

5

Das erfindungsgemäße penetrationsfördernde hochdisperse Siliziumdioxid liegt in der Kleberschicht eingearbeitet vor. Es ist in dieser homogen verteilt. Um eine homogene Verteilung zu erlangen, muß das Siliziumdioxid im allgemeinen mit dem Klebstoff bei der Einarbeitung quellen. Während der Quellphase wird das Kleber-Siliziumdioxid-  
10 Gemisch mit einem geeigneten Gerät z.B. mit einem Ultraturax über eine längere Zeit durchmischt.

Der Gehalt an hochdispersem Siliziumdioxid bezogen auf das Matrixgewicht der Klebeschicht des transdermalen therapeutischen Systems kann 0,1-10 Gew.%,  
15 insbesondere 2-5 Gew.% und bevorzugt 2,4 oder 5 Gew.% betragen.

~~Der in dem transdermalen therapeutischen System enthaltene Wirkstoff~~ kann z.B. ein Vertreter aus der Wirkstoffgruppe der Androgene, Östrogene, Gestagene, Protonenpumpenhemmer, 5-HT<sub>1</sub>-Antagonisten, Sympatholytika/ Sympathomimetika,  
20 Anticholinergika, Tranquillantien/Anxiolytika, Entwöhnungsmittel, Analgetika, Calcium-Antagonisten, Antiemetika, Vasodilatoren, Gerinnungshemmer, Antiparkinsonmittel, Antidementiva/Cholinesterasehemmer, ACE-Hemmer, Antihistaminika, Ulkustherapeutika/H<sub>2</sub>-Rezeptorblocker, Angiotensin-II-Antagonisten, Neuroleptika, Antidepressiva, Lokalanästhetika und/ oder Lipidsenker sein.

25

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Androgene z.B. Testosteron, Testosteronundecanoat, Androsteron und/ oder deren Derivate und/ oder deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

30

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Östrogene z.B. Estradiol, Estradiolbenzoat, Estradiolvalerat, Estradioldipropionat, Ethinylestradiol und/ oder deren Derivate und/ oder deren weitere pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

5

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Gestagene z.B. Progesteron, Cyproteronacetat, Cyproteron, Chlormadinon, Chlormadinonacetat, Medroxyprogesteronacetat, Levonorgestrel, Norgestrel, Norgestimat, Norethiestronacetat und/ oder deren Derivate und/ oder deren weitere pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

10

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Protonenpumpenhemmer z.B. Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Leminoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol, Polaprezinc und/ oder deren Derivate und/ oder deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

15

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Migränemittel bzw. 5-HT<sub>1</sub>-Antagonisten z.B. Lisurid, Sumatriptan, Sumatriptanhydrogensuccinat, Rizatriptan, Rizatriptanbenzoat, Almotriptan, Avitriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Zolmitriptan und/ oder deren Derivate und/ oder deren weitere pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

20

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Sympatholytika/ Sympathomimetika z.B. Adimolol, Albuterol, Alpenolol, Amosulalol, Arotinolol, Atenolol, Bambuterol, Betaxolol, Bevantolol, Bisoprolol, Bitolterol, Bopindolol, Broxaterol, Bucindolol, Bucumolol, Bufuralol, Bunitrolol, Bupranolol, Butofilolol, Carazolol, Carbuterol, Carteolol, Carvedilol, Cetamolol, Cicloprolol, Clenbuterol, Cloranolol, Crateolol, Dihydroergotamin, Dihydroergotamintartrat, Dihydroergotaminmesylat, Dilevalol, Doxazosin, Etilefrin,

30

Epanolol, Esatenolol, Fenoterol, Formoterol, Ibuterol, Isoprenalin, Labetalol, Landiolol, Levobetaxolol, Levosalbutamol, Mabuterol, Mepindolol, Metipranolol, Metoprolol, Morazon, Nebivolol, Nipradilol, Norfenefrin, Noradrenalin, Oxprenolol, Picumeterol, Pimolol, Pindolol, Pirbuterol, Phenmetrazin, Phenylephedrin, Phentolamin,  
5 Phenoxybenzamin, Prazosin, Procaterol, Propanolol, Rimiterol, Reproterol, Salbutamol, Salmeterol, Sulfonterol, Terazosin, Terbutalin, Tertatolol, Tienoxolol, Tilisolol, Timolol, Tolazolin, Toliprolol, Tolubuterol, Tamsulosin, Clonidin, Moxonidin und/ oder deren Derivate und/ oder deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

10

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Anticholinergika z.B. Oxitropium, Atropin, Scopolaminbase, Atropinmethylobromid, Atropinmethylnitrat, Scopolaminhydrobromid, Scopolaminhydrochlorid, Scopolaminhydroiodid, Tropicamid, Oxybutinin und/ oder  
15 deren Derivate und/ oder deren weitere pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Tranquillantien/Anxiolytika z.B. Alprazolam, Bentazepam, Bromazepam,  
20 Camazepam, Clorazepat, Clonazepam, Diazepam, Etiracetam, Etiolam, Fludiazepam, Flunitrazepam, Flutazolam, Flutoprazepam, Halazepam, Ketazolam, Loprazolam, Lorazepam, Lormetazepam, Medazepam, Metaclozapam, Mexazolam, Midazolam, Nitrazepam, Nordazepam, Oxazolam, Prazepam, Temazepam, Triazolam und/ oder deren Derivate und/ oder deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirk-  
25 stoffkomponente enthalten.

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Entwöhnungsmittel z.B. Nicotin, Methadon, Disulfiram, Lobelin und/ oder deren Derivate und/ oder deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoff-  
30 komponente enthalten.

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Analgetika z.B. Alminoprofen, Bermoprofen, Carprofen, Fenoprofen, Flobufen, Flunoxaprofen, Loxoprofen, Pelobiprofen, Pranoprofen, Pentazocin, 5 Tilnoprofen, Ximoprofen, Zaltrophen, Diclofenac, Amfenac, Bromfenac, Clidanac, Etodolac, Felbinac, Fentiazac, Mofezolac, Oxindanac, Tifurac, Indomethacin, Piroxicam, Ampiroxicam, Meloxicam, Isoxicam, Lornoxicam, Tenoxicam, Butorphanol, Buprenorphin, Morphin, Hydromorphon, Dihydrocodein, Piritramid, Levomethadon, Fentanyl, Amfenac-Natrium, Bromfenac-Natrium, Clidanac-Natrium, 10 Etodolac-Natrium, Felbinac-Natrium, Fentiazac-Natrium, Mofezolac-Natrium, Oxindanac-Natrium, Tifurac-Natrium, Indomethacin-Natrium, Buprenorphinhydrochlorid, Morphinacetat, Hydromorphonhydrochlorid, Oxycodonhydrochlorid, Piritramidhydrogentartrat, Levomethadonhydrochlorid, Fentanylidihydrogencitrat und/ oder deren Derivate und/ oder deren weitere 15 pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten z.B. Amlodipin, Arandipin, Azelmidipin, Barnidipin, Benidipin, Cilnidipin, Efonidipin, Felodipin, Flordipin, Iganidipin, Isradipin, Lacidipin, 20 Lercanidipin, Manidipin, Nilvadipin, Nisoldipin, Nitrendipin, Palonidipin, Pranidipin, Vatanidipin, Clentiazem und/ oder deren Derivate und/ oder deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der 25 Gruppe der Antiemetika z.B. Azasetron, Batanoprid, Cleboprid, Dazoprid, Dolasetron, Domperidon, Granisetron, Itasetron, Levosulpirid, Nabilon, Ondansetron, Pancoprid, Ramosetron, Tropisetron, Zatosetron und/ oder deren Derivate und/ oder deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Vasodilatoren z.B. Glyceroltrinitrat (Nitroglycerin), Molsidomin und/ oder deren Derivate und/ oder deren weitere pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

5

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Gerinnungshemmer z.B. Certoparin, Dalteparin, Danaparoid, Enoxaparin, Nadroparin, Reviparin, Tinzaparin und/ oder deren Derivate und/ oder deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

10

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Antiparkinsonmittel z.B. Aptiganel, Biperiden, Budipin, Cabergolin, Etacapon, Idazoxan, Lazabemid, Milacemid, Mofegilin, Pergolid (Pergolidmesylat, Pergolidhydrochlorid), Pramipexol, Quineloran, Rasagelin, Remacemid, Ropinorol, Selegilin, Talipexol, Tolcapon und/ oder deren Derivate und/ oder deren weitere pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

15

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Antidementiva/ Cholinesterasehemmer z.B. Rivastigmin, Pyridostigmin, Donepezil, Tacrin und/ oder deren Derivate und/ oder deren weitere pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

20

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der ACE-Hemmer z.B. Alacepril, Benazepril, Ceronapril, Cilazapril, Denapril, Fosinopril, Imidapril, Moexipril, Moveltipril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Ramiprilat, Rentiapril, Spirapril, Temocapril, Trandolapril, Utibapril, Zofenopril und/ oder deren Ester und/oder deren Derivate und/ oder deren weitere pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

25

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Antihistaminika z.B. Acrivastin, Carebastin, Cetirizin, Clenbuterol, Descarbethoxyloratadin, Dimetinden, Ebastin, Epinastin, Levocabastin, Mequitazin, Mizolastin, Nafamostat, Norastemizol, Olopatidin, Oxatomid, Rupatadin, Tazifyllin,  
5 Temelastin, Traxanox und/ oder deren Derivate und/ oder deren weitere pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Ulkustherapeutika/ H<sub>2</sub>-Rezeptorblocker z.B. Dalcotidin, Famotidin,  
10 Lafutidin, Niperdidin, Nizatridin, Osutidin, Pibutidin, Pirenzepin, Ramixotidin, Misoprostol und/ oder deren Derivate und/ oder deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der  
15 Gruppe der Angiotensin-II-Antagonisten z.B. Candesartan, Candesartan-Cilexetil, Losartan, Tasosartan und/ oder deren Derivate und/ oder deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der  
20 Gruppe der Neuroleptika z.B. Benperidol, Haloperidol, Clozapin, Flupentixol, Fluphenazin, Droperidol, Melperon, Flupentixoldecanoat, Fluspirilen, Bromperidol, Pimozid, Trifluprometazin, Risperidon, Sertindol, Trifluperidol, Olanzapin und/ oder deren Derivate und/ oder deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten

25 Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Antidepressiva z.B. Citalopram, Reboxetin, Alprazolam, Fluoxetin und/ oder deren Derivate und/ oder deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten

30

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Lokalanästhetika z.B. Lidocain, Benzocain, Procain, Tetracain, Bupivacain, Cinchocain, Etidocain, Mepivacain, Butanilicain, Levobupivacain, Ropivacain und/ oder deren Derivate und/ oder deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze als

5    Wirkstoffkomponente enthalten

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Lipidsenker z.B. Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Cerivastatin, Dalvastatin, Itavastatin, Lovastatin, Dextrothyroxim-Natrium und/ oder deren Derivate

10    und/ oder deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

Der in dem transdermalen therapeutischen System beinhaltete Wirkstoff kann aber auch z.B. Leflunomid, Indapamid, Hydroxytamoxifen, Finasterid, Tirofiban, Rosiglitazon,

15    Pioglitazon, Montelukast und/ oder deren Derivate und/ oder deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze sein.

Unter pharmazeutisch unbedenklichen Salzen der genannten basischen Wirkstoffe werden Säureadditionssalze verstanden. Diese erhält man durch die Reaktion des in der

20    freien Basenform vorliegenden Wirkstoffes mit pharmazeutisch unbedenklichen Säuren. Pharmazeutisch unbedenkliche Säuren sind anorganische Säuren (z.B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure) oder organische Säuren (z.B. Essig-, Propion-, Hydroxyessig-, Milch-, Brenztrauben-, Oxal-, Malein-, Malon-, Bernstein-, Fumar-, Äpfel-, Wein-, Citronen-, Methansulfon-, Ethansulfon-,

25    Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-, Cyclohexansulfamin-, Salicyl-, p-Aminosalicyl- und Pamoasäure). Ebenso als Säureadditionssalze werden Solvate mit dem Wirkstoff bezeichnet. Derartige Solvate sind z.B. Hydrate, Alkoholate und dergleichen. Als mögliche pharmazeutisch unbedenkliche Salze der genannten sauren Wirkstoffe kommen vor allem Alkalimetall- und/ oder Erdalkalimetallsalze sowie das



Ammoniumsalz in Frage wie z.B. das Kalium-, Natrium-, Lithium-, Calcium-, Magnesium- und Ammoniumsalz.

- Bevorzugt werden gut wasserlösliche Wirkstoffe, deren Derivate und/ oder deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze in dem transdermalen therapeutischen System als Wirkstoffkomponente verwendet.

- In dem Reservoir bzw. in der Matrixschicht können neben dem Wirkstoff gegebenenfalls weitere nach dem Stand der Technik bekannte Penetrationsförderer enthalten sein, wenn die Penetration des Wirkstoffes durch die Haut bei Abwesenheit des erfindungsgemäßen Siliziumdioxids im transdermalen therapeutischen System nicht ausreichend hoch ist. Als zusätzliche Permeationsförderer lassen sich ein- und/oder mehrwertige aliphatische, cycloaliphatische und /oder aromatisch- aliphatische Alkohole mit jeweils bis zu acht C- Atomen, z.B. Ethanol, 1,2-Propandiol, Dexpantenol und/ oder Polyethylenglykol; Alkohol/ Wasser- Gemische; gesättigte und/ oder ungesättigte Fettalkohole mit jeweils 8- 18 C- Atomen; Terpene; z.B. Cineol, Carveol, Menthon, Terpeneol, Verbenon, Menthol, Limonen, Thymol, Cymen, Terpinen-4-ol, Neomenthol, Geraniol, Fenchon; Gemische aus Terpenen und Etanol und/ oder Propylenglykol; Teebaumöl; gesättigte und/ oder ungesättigte cyclische Ketone; Alkyl- Methylsulfoxide; gesättigte und/ oder ungesättigte Fettsäuren mit jeweils 8- 18 C- Atomen; deren Ester und Salze; natürliches Vitamin E; synthetisches Vitamin E und/ oder Vitamin E- Derivate; Sorbitanfettsäureester und ethoxylierte Sorbitanfettsäureester; Azone (Laurocapram); Azone gemischt mit Alkoholen; Harnstoff; 1-Alkylpyrrolidon; Blockcopolymere von Polyethylenglykol und Dimethylsiloxan mit kationischer Gruppe an einem Ende; Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Folat-Polyethylenglykol-Liposom, Proliposom; Polyoxyethylen-10-stearylether; Gemisch aus Polyoxyethylen-10-stearylether und Glyceryldilaurat; Dodecyl-2-(N,N-dimethylamino)-propanoltetradecanoat und/ oder Dodecyl-2-(N,N-dimethylamino)-propionat; N-Acetylprolinatester mit > 8 C-Atomen; nichtionische Tenside, z.B. Laurylether, Ester von Polyoxyethylen; Ethosom (Phospholipidvesikel);

Dimethyl(arylimino)sulfuran; Gemisch aus Ölsäureanaloga und Propylenglykol;  
 Gemisch aus Padimat O, Oktylsalicylat, Oktylmethoxycinnimat, Laurocapram; Cetiol®  
 HE; Eutanol® G oder ein Gemisch aus Einzelkomponenten verwenden.

- 5 Die Erfindung wird durch nachstehende Beispiele näher erläutert, ohne aber den Erfindungsumfang damit einzuschränken.

### **Beispiel 1:**

Vergleich der Permeationswerte eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS) mit und ohne Siliziumdioxid. Es wurde ein Polyisobutylenkleber (MA24A® von AdhesiveResearch/ USA) und Trandolapril als Wirkstoff verwendet.

Apparatur für die Hautpermeation:

Zellen: modifizierte Durchflußzelle  
 Haut: Hairless mouse von weiblichen Mäusen,  
 Akzeptormedium: 0,9 % Natriumchlorid + 0,05 % Natriumazid, 60 ml pro Zelle  
 Permeationstemp.: 32 °C ± 0,5 °C

Die Wirkstoffkonzentrationen werden dann nach dem Probenzug mittels HPLC bestimmt.

TTS ohne Siliziumdioxid in der Matrix	Permeationswerte [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]	
Trandolapril 10 Gew. %	24 h	4,9-14,4
Eutanol® G 10 Gew. %	48 h	11,9-26,6
MA24A® 80 Gew. %		

TTS mit Siliziumdioxid in der Matrix	Permeationswerte [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]
Trandolapril 10 Gew. %	24 h 37,6-58,0
Eutanol <sup>®</sup> G 10 Gew. %	48 h 82,6-118,1
MA24A <sup>®</sup> 76 Gew. %	
Aerosil <sup>®</sup> 200 4 Gew. %	

Die Gewichtsprocente sind auf das Matrixgewicht bezogen.

### Beispiel 2:

Vergleich der Permeationswerte eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS) mit und ohne Siliziumdioxid. Es wurde ein Polyisobutylkleber (MA24A<sup>®</sup>) und das Methansulfonsäure-Salz von Trandolapril als Wirkstoff verwendet, wobei Trandolaprilmesylat in-situ im TTS gebildet wird.

Apparatur für die Hautpermeation:

Zellen: modifizierte Durchflußzelle  
Haut: Hairless mouse von weiblichen Mäusen  
Akzeptormedium: 0,9 % Natriumchlorid + 0,05 % Natriumazid, 60 ml pro Zelle  
Permeationstemp.: 32 °C  $\pm$  0,5 °C

TTS ohne Siliziumdioxid in der Matrix	Permeationswerte [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]
Trandolapril 10 Gew. %	24 h 10,9 - 13,8
Methansulfonsäure 2,26 Gew. %	48 h 19,2 - 24,6
Eutanol <sup>®</sup> G 5 Gew. %	
MA24A <sup>®</sup> 78,7 Gew. %	

TTS mit Siliziumdioxid in der Matrix	Permeationswerte [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]
Trandolapril 10 Gew. %	24 h 36,1 - 74,4
Methansulfonsäure 2,26 Gew. %	48 h 146,2 - 204,6
Eutanol <sup>®</sup> G 5 Gew. %	
MA24A <sup>®</sup> 78,74 Gew. %	
Aerosil <sup>®</sup> 200 4 Gew. %	

Die Gewichtsprozente sind auf das Matrixgewicht bezogen.

### Beispiel 3:

Vergleich der Permeationswerte eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS) mit und ohne Siliziumdioxid. Es wurde ein Polyisobutylkleber (MA24A<sup>®</sup>) und ~~Ramiprilmesylat~~ als Wirkstoff verwendet.

Apparatur für die Hautpermeation:

Zellen: modifizierte Durchflußzelle  
Haut: Hairless mouse von weiblichen Mäusen  
Akzeptormedium: 0,9 % Natriumchlorid + 0,05 % Natriumazid, 60 ml pro Zelle  
Permeationstemp.: 32 °C  $\pm$  0,5 °C

TTS ohne Siliziumdioxid in der Matrix	Permeationswerte [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]
Ramiprilmesylat 15 Gew. %	24 h 111 - 156
Eutanol <sup>®</sup> G 10 Gew. %	48 h 184 - 219
MA24A <sup>®</sup> 75 Gew. %	

TTS mit Siliziumdioxid in der Matrix	Permeationswerte [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]
Ramiprilmesylat 15 Gew. %	24 h 251-338
Eutanol <sup>®</sup> G 10 Gew. %	48 h 862-997
MA24A <sup>®</sup> 70 Gew. %	
Aerosil <sup>®</sup> 200 5 Gew. %	

Die Gewichtsprocente sind auf das Matrixgewicht bezogen.

#### Beispiel 4:

Vergleich der Permeationswerte eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS) mit und ohne Siliziumdioxid. Es wurde ein Acrylatkleber (Durotak<sup>®</sup> von National ~~Starch/ USA) und Ramiprilmesylat als Wirkstoff verwendet, wobei Ramiprilmesylat~~ in-situ gebildet wird

Apparatur für die Hautpermeation:

Zellen: modifizierte Durchflußzelle  
Haut: Hairless mouse von weiblichen Mäusen  
Akzeptormedium: 0,9 % Natriumchlorid + 0,05 % Natriumazid, 60 ml pro Zelle  
Permeationstemp.: 32 °C  $\pm$  0,5 °C

TTS <b>ohne</b> Siliziumdioxid in der Matrix	Permeationswerte [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]
Ramipril 15 Gew. %	24 h 6-29
Methansulfonsäure 3,8 Gew. %	48 h 11-53
Eutanol® G 10 Gew. %	
Durotak® 387-2353 71,2 Gew. %	

TTS <b>mit</b> Siliziumdioxid in der Matrix	Permeationswerte [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]
Ramipril 15 Gew. %	24 h 122-248
Methansulfonsäure 3,5 Gew. %	48 h 366-533
Eutanol® G 10 Gew. %	
Durotak® 387-2353 66,5 Gew. %	
<del>Aerosil® 200-5 Gew. %</del>	

Die Gewichtsprozentage sind auf das Matrixgewicht bezogen.

### **Beispiel 5:**

Vergleich der Permeationswerte eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS) **mit** und **ohne** Siliziumdioxid. Es wurde ein Acrylatkleber (Durotak®) und Ramiprilmesylat als Wirkstoff verwendet, wobei Ramiprilmesylat in-situ gebildet wird.

Apparatur für die Hautpermeation:

Zellen: modifizierte Durchflußzelle

Haut: Hairless mouse von weiblichen Mäusen,

Akzeptormedium: 0,9 % Natriumchlorid + 0,05 % Natriumazid, 60 ml pro Zelle

Permeationstemp.: 32 °C ± 0,5 °C

TTS ohne Siliziumdioxid in der Matrix	Permeationswerte [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]
Ramipril 10 Gew. %	24 h 19-24
Methansulfonsäure 2,4 Gew. %	48 h 41-48
Eutanol® G 10 Gew. %	
Durotak® 387-2510 77,6 Gew. %	

<del>TTS mit Siliziumdioxid in der Matrix</del>	<del>Permeationswerte [<math>\mu\text{g}/\text{cm}^2</math>]</del>
Ramipril 10 Gew. %	24 h 51-80
Methansulfonsäure 2,4 Gew. %	48 h 205-253
Eutanol® G 10 Gew. %	
Durotak® 387-2510 73,6 Gew. %	
Aerosil® 200 4 Gew. %	

Die Gewichtsprozent sind auf das Matrixgewicht bezogen.

### Beispiel 6:

Vergleich der Permeationswerte eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS) mit und ohne Siliziumdioxid. Es wurde ein Polyisobutylenkleber (MA24A®), Moxonidin-Base als Wirkstoff und Ölsäure als Enhancer verwendet.

## Apparatur für die Hautpermeation:

Zellen: modifizierte Durchflußzelle

Haut: Hairless mouse von weiblichen Mäusen,

Akzeptormedium: 0,9 % Natriumchlorid + 0,05 % Natriumazid, 60 ml pro Zelle

Permeationstemp.: 32 °C ± 0,5 °C

TTS <b>ohne</b> Siliziumdioxid in der Matrix	Permeationswerte [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]	
Moxonidin 10 Gew. %	24 h	23,0-42,6
Ölsäure 10 Gew. %	48 h	45,3-82,1
MA24A® 80 Gew. %		

TTS <b>mit</b> Siliziumdioxid in der Matrix	Permeationswerte [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]	
Moxonidin 10 Gew. %	24 h	58,6-84,8
<del>Ölsäure 10 Gew. %</del>	<del>48 h</del>	<del>107,8-159,0</del>
Aerosil® 200 3 Gew. %		
MA24A® 77 Gew. %		

Die Gewichtsprozent sind auf das Matrixgewicht bezogen.



**Beispiele 7 und 8:**

Für Ramipril Mesilat sollte eine Hautpermeation mit Eutanol G von etwa  $920 \mu\text{g} / \text{cm}^2 / 48\text{h}$  (Beispiel 7) und mit Eutanol G /  $\alpha$ -Tocopherolacetat von etwa  $680 \mu\text{g} / \text{cm}^2 / 48\text{h}$  (Beispiel 8) eingestellt werden. Diese Vorgaben wurden durch Erhöhung des Gehaltes an Aerosil 200 erreicht; vgl. die folgende Tabelle.

Charge (Ramipril-TTS)	Zusammensetzung	Hautperm [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]
RAM 0076 TTS	Ramipril Mesilat 15 % Eutanol G 10 % Aerosil 200 2 % MA 24 73 %	24h: 294, 202  48h: 509, 394
RAM 0081 TTS	Ramipril Mesilat 15 % Eutanol G 10 % Aerosil 200 5 % <del>MA 24 70 %</del>	24h: 251, 338  48h: 997, 862
RAM 0077 TTS	Ramipril Mesilat 15 % Eutanol G 10 % $\alpha$ -Tocopherolacetat. 10 % Aerosil 200 2 % MA 24 63 %	24h: 148, 99  48h: 313, 272
RAM 0083 TTS	Ramipril Mesilat 15 % Eutanol G 10 % $\alpha$ -Tocopherolacetat. 10 % Aerosil 200 5 % MA 24 60 %	24h: 187, 190  48h: 653, 708

## Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System mit einer wirkstoffundurchlässigen Deckschicht, mit einer selbstklebenden Matrixschicht oder mit mehreren Matrixschichten, von denen mindestens die bei Applikation des Systems freiliegende Matrixschicht selbstklebend ist, und mit einer abziehbaren Schutzschicht, wobei die Matrixschicht(en) einen oder mehrere Wirkstoffe und/oder einen oder mehrere andere biologisch aktive Stoffe und hochdisperses Siliziumdioxid enthält (enthalten), wobei das System Siliziumdioxid zur Erhöhung der Hautpermeation enthält.

2. ~~Transdermales therapeutisches System mit einer wirkstoffun-~~ durchlässigen Deckschicht, mit einer oder mehreren Matrixschichten mit einem Gehalt an Wirkstoff und/oder anderen biologisch aktiven Stoffen, wobei die Matrixschicht(en) mit einem Haftkleber (Klebeschicht) beschichtet ist (sind), und mit einer abziehbaren Schutzschicht, wobei die Klebeschicht hochdisperses Siliziumdioxid enthält.

3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das System Siliziumdioxid zur Erhöhung der Hautpermeation enthält.

4. Transdermales therapeutisches System mit einer wirkstoffundurchlässigen Deckschicht, einem Reservoir oder einer Reservoirschicht mit einem Gehalt an Wirkstoff und/oder anderen biolo-

gisch aktiven Stoffen, mit einer semipermeablen Membran, mit einer Klebeschicht und mit einer abziehbaren Schutzschicht, wobei die Klebeschicht hochdisperses Siliziumdioxid zur Erhöhung der Hautpermeation enthält.

5. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das System Siliziumdioxid in einer Menge enthält, die bei einem (abgesehen von Siliziumdioxid) vorgegebenen System einem vorgegebenen Permeationswert entspricht oder auf einen vorgegebenen Permeationswert eingestellt ist.

6. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 5, gekennzeichnet durch einen Siliziumdioxid-Gehalt, der einem maximalen Permeationswert entspricht.

7. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das hochdisperse Siliziumdioxid in die selbstklebende Matrixschicht(en) oder in die Klebeschicht homogen eingearbeitet worden ist.

8. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das hochdisperse Siliziumdioxid eingearbeitet worden ist, indem man ein Gemisch aus selbstklebender Matrix/Siliziumdioxid oder ein Gemisch aus Haftkleber/Siliziumdioxid in Gegenwart eines flüssigen Mediums quellen ließ und danach zu Matrixschicht(en) oder Klebeschicht ausformte.

9. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt an hochdisperssem Siliziumdioxid von 0,1 bis 10 Gew.-%, insbesondere 2 bis

5 Gew.-% und bevorzugt etwa 2, etwa 3, etwa 4 oder etwa 5 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der selbstklebenden Matrixschicht(en) oder der Klebeschicht.

10. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch Aerosil<sup>®</sup>90, Aerosil<sup>®</sup>130, Aerosil<sup>®</sup>150, Aerosil<sup>®</sup>200, Aerosil<sup>®</sup>300, Aerosil<sup>®</sup>380, Aerosil<sup>®</sup>OX50, Aerosil<sup>®</sup>TT600, Aerosil<sup>®</sup>MOX80, Aerosil<sup>®</sup>COK84, Aerosil<sup>®</sup>R202, Aerosil<sup>®</sup>R805, Aerosil<sup>®</sup>R812, Aerosil<sup>®</sup>812S, Aerosil<sup>®</sup>R972 und/oder Aerosil<sup>®</sup>R974 als hochdisperses Siliziumdioxid.

11. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 10, gekennzeichnet durch Aerosil<sup>®</sup>200 und/oder Aerosil<sup>®</sup>R972 als hochdisperses Siliziumdioxid.

12. Transdermales therapeutisches System nach ~~einem der vorher-~~gehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Stabilisatoren, Emulgatoren, Verdickungsmitteln, Permeationsförderern und/oder üblichen Membransystem- oder Reservoirpflaster-Hilfsmitteln.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
17. Januar 2002 (17.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/03969 A3

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 9/70. 47/02
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/08070
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
12. Juli 2001 (12.07.2001)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
100 33 853.4 12. Juli 2000 (12.07.2000) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): HEXAL AG [DE/DE]: Industriestrasse 25, 83607  
Holzkirchen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KLOKKERS,  
Karin [DE/DE]: Tiefenweg 28, 83661 Lengries (DE).  
KRAMER, Kai-Thomas [DE/DE]: Industriestrasse  
25, 83607 Holzkirchen (DE). WILHELM, Martina  
[DE/DE]: Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen (DE).
- (74) Anwälte: BOETERS, Hans usw.: Boeters & Bauer. Bere-  
iteranger 15, 81541 München (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE. AG. AL. AM. AT.  
AU. AZ. BA. BB. BG. BR. BY. BZ. CA. CH. CN. CO. CR.  
CU. CZ. DE. DK. DM. DZ. EE. ES. FI. GB. GD. GE. GH.  
GM. HR. HU. ID. IL. IN. IS. JP. KE. KG. KP. KR. KZ. LC.  
LK. LR. LS. LT. LU. LV. MA. MD. MG. MK. MN. MW.  
MX. MZ. NO. NZ. PL. PT. RO. RU. SD. SE. SG. SI. SK.  
SL. TJ. TM. TR. TT. TZ. UA. UG. US. UZ. VN. YU. ZA.  
ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM. KE. LS. MW. MZ. SD. SL. SZ. TZ. UG. ZW).  
curasisches Patent (AM. AZ. BY. KG. KZ. MD. RU. TJ.  
TM). europäisches Patent (AT. BE. CH. CY. DE. DK.  
ES. FI. FR. GB. GR. IE. IT. LU. MC. NL. PT. SE. TR).  
OAPI-Patent (BF. BJ. CF. CG. CI. CM. GA. GN. GW. ML.  
MR. NE. SN. TD. TG).
- Veröffentlicht:  
mit internationalem Recherchenbericht
- (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 23. Mai 2002
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM FOR HIGHLY DISPERSED SILICON DIOXIDE

(54) Bezeichnung: TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM MIT HOCHDISPERSEM SILIZIUMDIOXID

(57) Abstract: The invention relates to a transdermal therapeutic system comprising a surface layer which is impervious with respect to an active ingredient: a self-adherent matrix layer or a plurality of matrix layers, wherein the exposed matrix layer is, at least self-adherent when the system is applied. Said system also comprises a pull-off protective coating, whereby the matrix layer(s) contains(s) one or more active ingredients and/or one or more biologically active substances and highly dispersed silicon dioxide. Said system contains silicon dioxide in order to increase skin permeation.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System mit einer wirkstoffundurchlässigen Deckschicht, mit einer selbstklebenden Matrixschicht oder mit mehreren Matrixschichten, von denen mindestens die bei Applikation des Systems freiliegende Matrixschicht selbstklebend ist, und mit einer abziehbaren Schutzschicht, wobei die Matrixschicht(en) einen oder mehrere Wirkstoffe und/oder einen oder mehrere andere biologisch aktive Stoffe und hochdisperses Siliziumdioxid enthält (enthalten), wobei das System Siliziumdioxid zur Erhöhung der Hautpermeation enthält.

WO 02/03969 A3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/08070

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K9/70 A61K47/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 198 27 732 A (ROTTAPHARM BV) 23 December 1999 (1999-12-23) page 3, line 39 -page 4, line 21 figures 4,5; examples 1-5 claims 1,2,8	1-12
X	WO 93 08795 A (SCHERING AG) 13 May 1993 (1993-05-13) page 1, last paragraph -page 2, paragraph 2 example 1; table 1 claims 1,2,5	1-12
X	EP 0 259 136 A (ALZA CORP) 9 March 1988 (1988-03-09) example 5; table 3	2,3,5-12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 January 2002

Date of mailing of the international search report

01/02/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Epskamp, S

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PC1/EP 01/08070

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19827732	A	23-12-1999	DE 19827732 A1	23-12-1999
			AU 4775499 A	10-01-2000
			BR 9911411 A	23-10-2001
			CN 1306421 T	01-08-2001
			WO 9966908 A1	29-12-1999
			EP 1089722 A1	11-04-2001
			PL 345061 A1	19-11-2001
WO 9308795	A	13-05-1993	DE 4210711 A1	06-05-1993
			AT 158181 T	15-10-1997
			AU 712692 B2	11-11-1999
			AU 1652997 A	29-05-1997
			AU 2895392 A	07-06-1993
			CA 2120599 A1	13-05-1993
			DE 59208918 D1	23-10-1997
			DK 610357 T3	11-05-1998
			WO 9308795 A1	13-05-1993
			EP 0610357 A1	17-08-1994
			ES 2106888 T3	16-11-1997
			FI 942011 A	29-04-1994
			GR 3025237 T3	27-02-1998
			HU 72964 A2	28-06-1996
			JP 7506083 T	06-07-1995
			NO 941593 A	29-04-1994
			PT 101019 A ,B	28-02-1994
			US 5676968 A	14-10-1997
EP 0259136	A	09-03-1988	US 4938759 A	03-07-1990
			AT 59968 T	15-02-1991
			CA 1297754 A1	24-03-1992
			<del>DE 3767412 D1</del>	<del>21-02-1991</del>
			<del>EP 0259136 A2</del>	<del>09-03-1988</del>
			GR 3001328 T3	31-08-1992
			JP 2511472 B2	26-06-1996
			JP 63119421 A	24-05-1988

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC1/EP 01/08070

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K9/70 A61K47/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 198 27 732 A (ROTTAPHARM BV) 23. Dezember 1999 (1999-12-23) Seite 3, Zeile 39 -Seite 4, Zeile 21 Abbildungen 4,5; Beispiele 1-5 Ansprüche 1,2,8	1-12
X	WO 93 08795 A (SCHERING AG) 13. Mai 1993 (1993-05-13) Seite 1, letzter Absatz -Seite 2, Absatz 2 Beispiel 1; Tabelle 1 Ansprüche 1,2,5	1-12
X	EP 0 259 136 A (ALZA CORP) 9. März 1988 (1988-03-09) Beispiel 5; Tabelle 3	2,3,5-12

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24. Januar 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

01/02/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Epskamp, S



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/08070

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19827732 A	23-12-1999	DE 19827732 A1	23-12-1999
		AU 4775499 A	10-01-2000
		BR 9911411 A	23-10-2001
		CN 1306421 T	01-08-2001
		WO 9966908 A1	29-12-1999
		EP 1089722 A1	11-04-2001
		PL 345061 A1	19-11-2001
WO 9308795 A	13-05-1993	DE 4210711 A1	06-05-1993
		AT 158181 T	15-10-1997
		AU 712692 B2	11-11-1999
		AU 1652997 A	29-05-1997
		AU 2895392 A	07-06-1993
		CA 2120599 A1	13-05-1993
		DE 59208918 D1	23-10-1997
		DK 610357 T3	11-05-1998
		WO 9308795 A1	13-05-1993
		EP 0610357 A1	17-08-1994
		ES 2106888 T3	16-11-1997
		FI 942011 A	29-04-1994
		GR 3025237 T3	27-02-1998
		HU 72964 A2	28-06-1996
		JP 7506083 T	06-07-1995
		NO 941593 A	29-04-1994
		PT 101019 A ,B	28-02-1994
		US 5676968 A	14-10-1997
EP 0259136 A	09-03-1988	US 4938759 A	03-07-1990
		AT 59968 T	15-02-1991
		CA 1297754 A1	24-03-1992
		<del>DE 3767412 D1</del>	<del>21-02-1991</del>
		EP 0259136 A2	09-03-1988
		GR 3001328 T3	31-08-1992
		JP 2511472 B2	26-06-1996
		JP 63119421 A	24-05-1988

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**